

LES THÉRAPIES INNOVANTES AU CHU DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN (MICI)

J. BELAICHE (1), N. CHAPELIER (2), S. WERTZ (3), E. LOUIS (4)

RÉSUMÉ : Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), la maladie de Crohn et la rectocolite ulcéro-hémorragique sont des maladies assez fréquentes dans nos régions et grevées d'une importante altération de la qualité de vie. Les nouveaux traitements biologiques développés dans ces maladies sont potentiellement très efficaces, mais sont aussi très coûteux et présentent une toxicité potentielle. Dans cet article, les auteurs retracent les traitements innovants utilisés au CHU depuis 10 ans dans les MICI. Plus de 20 protocoles cliniques ont été menés durant cette période. Ces protocoles ont permis aux patients d'accéder très rapidement à des nouveaux traitements efficaces, de bénéficier de techniques prometteuses d'évaluation de leur maladie et d'avoir une prise en charge régulièrement remise en question à la lumière des découvertes thérapeutiques les plus récentes.

MOTS-CLÉS : Crohn - Rectocolite ulcéro-hémorragique - Anti-TNF - Génétique - Pharmacogénétique

INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) se caractérisent par une atteinte inflammatoire chronique, essentiellement colique dans la RCUH, mais pouvant s'étendre à n'importe quel segment digestif dans la MC. L'étiologie de ces maladies n'est pas connue mais les recherches effectuées au cours des 20 dernières années ont montré qu'elles résultaient d'une activation chronique du système immunitaire muqueux sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux. Des progrès importants ont été faits dans la caractérisation des populations des cellules immunitaires et de leurs médiateurs chez les patients atteints de MICI et dans les modèles animaux d'inflammation intestinale. Les lymphocytes TCD4⁺ de type Th1, qui synthétisent de l'interféron- γ et de l'interleukine-2 (IL-2), prédominent dans les muqueuses des patients atteints de MC. Les cytokines Th1 activent les macrophages qui produisent de l'IL-12, de l'IL-18 et les cytokines inflammatoires, tumor necrosis factor alpha (TNF α), IL-1 et IL-6. Les cytokines Th2 (telles que l'IL-5 et l'IL-13) semblent en excès dans la RCUH. Cette dichotomie est aujourd'hui remise en cause; ainsi les

INNOVATIVE THERAPIES IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AT THE CHU

SUMMARY : Inflammatory bowel diseases (IBD), Crohn's disease and ulcerative colitis are frequent illnesses in western countries. They have a dramatic impact on the health-related quality of life. The new biological treatments developed for these diseases are potentially very effective, but are also expensive and may have significant side effects. In the present paper, the authors describe new biological therapies used during the past 10 years at the CHU. More than 20 therapeutic protocols were implemented. These protocols have given the patients the opportunity to gain very rapid access to new efficient therapies, to benefit from promising techniques for the evaluation of their pathology and to be submitted to a close follow-up that frequently called their treatment into question in the light of the most innovative options.

KEYWORDS : Crohn - Ulcerative colitis - Anti-TNF - Genetics - Pharmacogenetics

concentrations de TNF α sont augmentées dans le sang, les selles et la muqueuse intestinale au cours de la MC et de la RCUH.

L'amélioration de la compréhension des mécanismes physiopathologiques a permis l'émergence de traitements de plus en plus ciblés avec des thérapies agissant sur la diminution des cytokines pro-inflammatoires, sur la stimulation de cytokines anti-inflammatoires ou sur l'inhibition des molécules d'adhésion des leucocytes. Le traitement des MICI a été ainsi révolutionné par l'apparition des thérapies biologiques. Jusqu'en 1990, les MICI étaient traitées avec une efficacité variable par des médicaments non spécifiques, tels que les dérivés de la sulfasalazine, les corticoïdes ou les immunosuppresseurs. Les années 90 ont vu le développement des premiers anti-TNF et, notamment, de l'infliximab, un anticorps chimérique monoclonal dirigé contre le TNF α . Ce traitement a révolutionné la prise en charge des MC sévères et a également plus récemment prouvé son efficacité dans la RCUH.

Le service de Gastroentérologie du CHU de Liège a participé à la mise au point de ces thérapies innovantes avec un triple objectif : permettre aux patients d'accéder très rapidement à des nouveaux traitements efficaces bien avant leur commercialisation, définir l'utilisation optimale de ces traitements et mieux caractériser l'activité de ces maladies pour mieux adapter les traitements. La liste des principaux traitements innovants est donnée dans le tableau I. Dans le cadre de ces études, des collaborations se sont nouées

(1) Professeur Ordinaire (2) Infirmière de Recherche Clinique (3) Attachée de Recherche Clinique (4) Professeur de Clinique, Maître de Recherche au FNRS, Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Sart Tilman, Liège.

THÉRAPIES INNOVANTES DANS LES MICI AU CHU

Infliximab (Remicade®) de 1998 à 2001
 Certolizumab (Cimzia®) depuis 2001
 Adalimumab (Humira®) (2006)
 Natalizumab (Antégren®) (1999)
 Anti-IL-12 (2006)
 Probiotiques (2005)

au sein de notre institution avec le service de Rhumatologie (N. Franchimont, M. Malaise) le département de Génétique humaine (V. Dideberg, V. Bours), le laboratoire de Chimie médicale (PA. Meuwis, MP. Merville), le GIGA, mais aussi en dehors de notre institution avec les services de Gastroentérologie des autres hôpitaux académiques belges, l'unité de recherche sur la pharmacogénétique des anticorps thérapeutiques de l'université de Tours, le Belgium IBD Research Group et le Groupe français d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID).

NOUVEAUX TRAITEMENTS : L'EXEMPLE DES ANTI-TNF

L'INFLIXIMAB (REMICADE®) ET LA MALADIE DE CROHN

L'infliximab (Remicade®) a été le premier traitement «biologique» efficace dans le traitement de la MC fistulisante ou inflammatoire. La première publication date de 1997 et nous avons pu utiliser ce produit chez nos malades atteints de MC dès 1998 dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel, et ce jusqu'à son autorisation de mise sur le marché belge en 2001, soit 3 ans avant sa commercialisation. L'infliximab est un anticorps chimérique de type IgG1 composé d'un fragment constant humain et de séquences variables murines. Les mécanismes d'action de l'infliximab sont en théorie multiples : neutralisation du TNF α circulant, cytotoxicité dépendante du complément, ADCT (Antibody-Dependent Cellular Toxicity) et apoptose des cellules T et monocytes exprimant le TNF à la membrane. C'est ce dernier mécanisme qui semble essentiel dans les MICI.

Il est actuellement bien démontré que 20 à 30% des patients ne sont pas répondeurs au traitement par infliximab. Cette absence de réponse est reproductible dans le temps. La question qui se pose est de savoir s'il existe des marqueurs biologiques et/ou un déterminisme génétique ou pharmacogénétique qui prédisposent à une réponse au traitement. Cette question est importante car, compte tenu de son prix, il serait utile

de pouvoir identifier les malades qui seront, ou non, répondeurs au traitement.

Pour tenter de répondre à cette question, nous avons essayé d'identifier des marqueurs biologiques et/ou génétiques de réponse au traitement.

Marqueurs biologiques de réponse à l'infliximab

La cohorte de patients utilisée pour ces études est une cohorte belge d'environ 300 patients. Ils ont été recrutés avec la collaboration des services de Gastroentérologie des différents hôpitaux académiques belges, dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel de l'infliximab dans la MC entre les années 1998 et 2001.

Parmi les marqueurs biologiques, nous avons montré qu'une CRP élevée avant traitement était associée à une meilleure réponse clinique à l'infliximab (à côté d'autres facteurs : âge jeune, localisation colique, traitement immunosuppresseur en cours, absence de consommation tabagique) (1). Par contre, la réponse n'était pas associée à la présence de marqueurs sérologiques de la maladie ASCA (anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae) ou pANCA (anticorps antineutrophile périnucléaire cytoplasmique) (2). Elle n'était pas non plus corrélée au taux de TNF sérique (1).

L'analyse par protéomique de l'ensemble des protéines au niveau d'un tissu ou au niveau du sang permet de détecter de nouveaux marqueurs associés à des maladies ou certains profils de malades. La découverte de ces marqueurs ne nécessite pas d'hypothèse préalable et élargit donc considérablement le nombre de marqueurs intéressants pouvant être identifiés. Nous avons appliqué cette stratégie de recherche sur une petite cohorte de patients atteints de MC et traités par infliximab, dans le cadre d'une étude pilote exploratoire. Ce travail a permis d'identifier des profils protéomiques différents avant traitement chez les patients atteints de MC répondant ou non à l'infliximab. En particulier, un marqueur protéomique correspondant à une forme du facteur plaquettaire PF4 était significativement plus élevé chez les patients ne répondant pas à l'infliximab. Ces résultats doivent maintenant être confirmés sur une large cohorte.

Marqueurs génétiques et pharmacogénétiques de réponse à l'infliximab

Dans le domaine de la génétique et de la pharmacogénétique, même si les études sur génome entier seraient souhaitables, les études basées sur des gènes candidats restent le standard. L'obstacle principal à la réalisation d'étude sur génome entier est la taille limitée des cohorte

tes. Notre cohorte belge dans ce domaine, qui est une des plus larges au niveau mondial, reste certainement insuffisante. En attendant, les études basées sur des gènes candidats peuvent apporter des informations précieuses, dans la mesure où le mécanisme d'action des médicaments est, en général, plus facile à cibler que la physiopathologie d'une maladie complexe et où, par conséquent, le choix des gènes candidats est souvent plus éclairé. Le choix des gènes testés a été basé sur la physiopathologie de la MC et les mécanismes d'action de l'infliximab.

Nous avons pu éliminer, soit par étude exhaustive du gène, soit par l'étude de blocs haplotypiques, avec une bonne probabilité, l'implication des gènes du TNF (3), de la lymphotoxine alpha (4) et de la CRP (3). La présence de mutations du gène NOD2/CARD15 de susceptibilité à la MC n'influence pas non plus la réponse à l'infliximab (5). Par contre, une association faible entre la réponse biologique (définie par une baisse de la CRP) à l'infliximab et un polymorphisme fonctionnel du gène FCGR3A a pu être d'abord suggérée dans notre cohorte belge (6) et, ensuite, confirmée dans une large cohorte internationale (7). Le gène FCGR3A code pour le récepteur du fragment Fc des immunoglobulines au niveau des macrophages et les cellules NK et pourrait intervenir dans la capacité de lyse par ADCC des cellules exprimant le TNF membranaire. De même, nous avons obtenu un autre résultat positif sur notre cohorte, mais non encore indépendamment confirmé, pour le gène ADAM-17. Ce gène code pour une métalloprotéase responsable du clivage notamment du TNF membranaire. Ce gène régule donc le degré d'expression du TNF membranaire à la surface des cellules mononucléées de la paroi intestinale, cible principale de l'infliximab dans la MC. Un haplotype couvrant le gène ADAM-17 était associé à l'état homozygote à la réponse clinique et biologique à l'infliximab. Cette association doit être confirmée, la signification fonctionnelle de ce haplotype doit être étudiée, et la mutation causale éventuelle identifiée.

Infliximab et métabolisme osseux

La MC est associée à une diminution de la densité osseuse et à une altération du métabolisme osseux. Les mécanismes sont multiples : inflammation, traitement par corticoïdes, résection intestinale. Nous avons, en collaboration avec le service de Rhumatologie, montré chez 71 patients traités pour la première fois par infliximab que le traitement influence rapidement les marqueurs biochimiques du *turn over* osseux en augmentant la formation (type-I pro-

collagène N-terminal propeptide, phosphatase alcaline osseuse, ostéocalcine) et en diminuant la résorption osseuses (C-telopeptide du collagène type I), ceci de manière indépendante de la réponse clinique (8).

Stratégie «step up» versus «top down»

Pour le moment, l'infliximab est utilisé après échec des autres traitements (stratégie «step up»). Nous avons, avec le Belgium IBD Research Group, participé à l'évaluation d'une stratégie de traitement très précoce par infliximab (stratégie «top down») dès l'échec d'un traitement par 5 aminosalicylates (9). Les résultats montrent une différence, en faveur de cette approche, quand on considère le taux de rémission à 6 et 12 mois et le taux de cicatrisation muqueuse endoscopique à 2 ans (70% *versus* 20% respectivement). Ces résultats très importants, s'ils se confirment, pourraient influencer le cours évolutif de la MC.

Infliximab un jour, infliximab toujours ?

Aucune donnée n'existe sur l'importance de l'infliximab au long cours de la MC puisque les études, notamment ACCENT 1 et 2, s'arrêtent après 12 mois de suivi. Son action puissante laisse espérer la possibilité d'un arrêt du traitement au bout d'une ou quelques années. Pour tenter de répondre à cette question, nous avons initié avec le groupe français du GETAID un travail prospectif. Le but de cette étude est d'identifier des facteurs démographiques, cliniques ou biologiques associés à un risque faible de rechute lors de l'arrêt de l'infliximab après au moins un an de rémission soutenue sous un traitement associant l'infliximab et un immunosuppresseur. L'identification de ce sous-groupe de patients permettrait de valider chez lui l'option de l'arrêt du traitement par infliximab au bout d'un an.

Registre européen

Depuis les premiers essais cliniques qui remontent à 14 ans, près de 850.000 patients ont été traités à ce jour par infliximab. La survenue inhabituelle d'infections opportunistes et de tuberculoses graves ont été signalées dès l'introduction sur le marché du produit. De plus, l'apparition de lymphomes ou cancers à moyen ou long terme reste une crainte même si les données actuelles sont plutôt rassurantes. C'est la raison pour laquelle nous incluons tous nos patients traités par infliximab dans l'observatoire européen de surveillance post-marketing

de l'infliximab (étude ENCORE pour la MC), et, plus récemment, dans celui des RCH.

AUTRES ANTI-TNF ET MICI

Le certolizumab pegol (Cimzia®) est un fragment Fab' pégylé d'anticorps anti-TNF α humanisé à 95%. La pégylation permet d'augmenter sa demi-vie à 2 semaines après injection sous-cutanée. Les études auxquelles nous avons participé ont permis de traiter les patients, au CHU de Liège, depuis 2001, 6 ans avant la commercialisation prévue du produit (2008). Ces études (PRECISE 1, 3, 4) ont montré que le traitement était efficace dans la MC active, modérée à sévère, et que ni le taux de la CRP, ni l'association ou non à un immunosuppresseur, n'influençaient le taux de réponse. De plus, un traitement antérieur par infliximab n'influait pas l'efficacité du produit.

L'adalidumab (Humira®) est un anticorps recombinant monoclonal humanisé de type IgG1 anti-TNF α qui agit sur la voie de l'apoptose, en particulier, par la voie des caspases. Sa demi-vie chez l'homme est de 12 à 14 jours après une injection sous-cutanée. Nous avons eu la possibilité de traiter les patients avec MC, depuis 2006, 2 ans avant la commercialisation prévue en 2008. L'efficacité du traitement a été démontrée dans la MC active modérée à sévère, chez les malades «naïfs» comme chez les malades en échec ou intolérants à l'infliximab. Depuis 2007, nous avons aussi la possibilité de traiter les RCH alors que la commercialisation dans cette indication n'est pas encore prévue.

NOUVEAUX TRAITEMENTS : LE NATALIZUMAB

Le natalizumab (Antégren®) est un anticorps monoclonal recombinant de type Ig4 bloquant l'adhésion et, donc, la migration des leucocytes au niveau du tube digestif en se liant spécifiquement à l'alpha 4 intégrine. Si le natalizumab a montré son efficacité dans la MC tant en induction qu'en entretien, l'apparition de 3 cas de leuco-encéphalites multifocales progressives (LEMP), qui seraient liées à une réactivation du virus JC, a conduit à l'arrêt du développement de cette molécule le 28 février 2005. Les études ultérieures ont montré que le risque de LEMP était d'environ de 1 pour 1.000 contre 1 pour 1.000.000 dans la population générale. Une analyse post hoc a montré que chez les patients porteurs de MC en échec de tout traitement notamment des anti-TNF, le natalizumab permettait d'obtenir des taux de rémission d'environ 20%. La FDA a autorisé la reprise du traitement dans la sclérose en plaques; elle examine

actuellement la possibilité de l'utiliser dans les MC intolérantes ou en échec de traitement par les anti-TNF.

NOUVEAUX TRAITEMENTS : L'EXEMPLE DES PROBIOTIQUES

Si une maladie inflammatoire intestinale très active nécessite souvent le recours à des traitements puissants capables de moduler l'activité du système immunitaire et de contrôler rapidement l'inflammation, les découvertes récentes dans le domaine de la physiopathologie de ces maladies, notamment l'implication de gènes régulant la réponse à des agents bactériens peu ou pas pathogènes, laissent espérer la possibilité de prévenir les rechutes ou de moduler une activité inflammatoire légère par les probiotiques. L'effet des probiotiques sur le système immunitaire et sur l'homéostasie de la muqueuse intestinale est maintenant bien établi. Certaines souches de probiotiques, notamment des lactobacilles et des bifidobactères, ont des propriétés immunomodulatrices potentiellement très intéressantes pour les MICI. L'efficacité de certaines souches de probiotiques est bien démontrée dans certains modèles de colite chez l'animal. Nous avons récemment participé à deux essais contrôlés internationaux utilisant des souches de lactobacilles dans la prévention de la rechute de la MC après résection iléo-colique. Une première étude avec le lactobacille *Johnsonii* n'a pas montré de supériorité par rapport au placebo (10). Une deuxième étude a été réalisée avec le lactobacille *casei*. Les résultats finaux de cette étude ne sont pas encore disponibles. Parallèlement, dans le cadre d'un projet de partenariat avec la Région Wallonne et le Centre Wallon de Biologie industrielle (Prof. Thonart), nous étudions les propriétés immunomodulatrices et biologiques de différentes souches de probiotiques de manière à identifier les souches les plus prometteuses pour le traitement des MICI.

CONCLUSION

Plus de 20 protocoles cliniques ont été menés au cours des 5 dernières années dans le cadre des MICI au CHU. Ces protocoles ont permis aux patients d'accéder très rapidement à des nouveaux traitements efficaces, de bénéficier de techniques prometteuses d'évaluation de leur maladie et d'avoir une prise en charge régulièrement remise en question à la lumière des découvertes thérapeutiques les plus récentes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, et al.— A positive response to infliximab in Crohn's disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol*, 2002, **37**, 818-824.
2. Esters N, Veimer S, Joossens S, et al.— Serological markers for prediction of response to anti-Tumor necrosis Factor treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002, **97**, 1458-1462.
3. Willot S, Vermeire S, Ohresser M, et al.— No association between C-reactive protein gene polymorphism and decrease of C-reactive protein serum concentration after infliximab treatment in Crohn's disease. *Pharmacogenet Genomics*, 2006, **16**, 37-42.
4. Dideberg V, Louis E, Famir F, et al.— Lymphotoxin alpha in Crohn's disease patients : absence of implication in the response to infliximab in a large cohort study. *Pharmacogenet Genomics*, 2006, **16**, 369-373.
5. Veimer S, Louis E, Rutgeerts P, et al.— NOD2/CARD15 does not influence response to infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2002, **123**, 106-111.
6. Louis E, El Ghoul Z, Vermeires S, et al.— Association between polymorphism in IgG Fc receptor IIIa coding gene and with biological response to infliximab in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, **19**, 511-519.
7. Louis E, Watier H, Schreiber S, et al.— Polymorphism in IgG Fc receptor gene FCGR3A and response to infliximab: an ACCENT 1 subanalysis. *Pharmacogenet Genomics*, 2006, **16**, 911-914.
8. Franchimont N, Putzeys V, Colette J, et al.— Rapid improvement of bone metabolism after infliximab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, **20**, 607-614.
9. Hommes D, Baert F, Van Assche G, et al.— The ideal management of Crohn's disease : Top down versus Step up strategies, a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 2005, **129**, 371.
10. Van Gossum A, Dewit O, Louis E, et al.— Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (*Lactobacillus Johnsonii*, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. *Inflamm Bowel Dis*, 2007, **13**, 135-142.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J Belaiche, Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.